

Facteurs environnementaux de l'asthme sévère et de l'allergie: résultats de l'étude EGEA

Valérie SIROUX¹, Marie-Pierre ORYSZCZYN², Raphaëlle VARRASO², Nicole LE MOUAL², Jean BOUSQUET³, Denis CHARPIN⁴, Frédéric GORMAND⁵, Susan KENNEDY⁶, Jean MACCARIO², Christophe PISON⁷, Estelle RAGE², Pierre SCHEINMANN⁸, Daniel VERVLOET⁹, I PIN¹, Francine KAUFFMANN²

¹ INSERM U578, Institut Albert Bonniot, Grenoble, France

² Epidémiologie et biostatistique INSERM U780, Villejuif, France

³ Clinique des maladies respiratoires, INSERM U454, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France

⁴ Service de pneumologie-allergologie, Hôpital nord, Marseille, France

⁵ Service de pneumologie, centre hospitalier Lyon-Sud, Pierre Bénite, France

⁶ University of British Columbia, Vancouver, Canada

⁷ Département de Médecine Aigüe Spécialisée, CHU Michallon, Grenoble, France

⁸ Service de pneumologie infantile, Hôpital Necker, Paris, France

⁹ Service de pneumo-allergologie, Hôpital Sainte Marguerite, UPRES EA 3287, Marseille, France

Contribution à l'étude : VS cd ; MPO cd ; RVcd ; NLM cd ; JB ad ; DC ad ; FG ad ; SK cd ; JM cd ; CP ad ; ER cd ; PS ad ; DV ad ; IP ad ; FK ac

Étude subventionnée en partie par : Convention INSERM-MSD, réseau INSERM de recherche clinique (489012) et de santé publique (493009), Ministère de la santé, Ministère de l'environnement, Direction de la Recherche Clinique du CHU de Grenoble et COMARES

Titre court : Environnement, asthme sévère, allergie : EGEA

Correspondant :

Valérie SIROUX
INSERM U578
UJF Site Santé
Institut Albert Bonniot
BP 170
LA TRONCHE
38042 GRENOBLE CEDEX 9
Tel : 33-(0)4-76-54-95-56
Fax : 33-(0)4-76-54-95-95
Mail : valerie.siroux@ujf-grenoble.fr

Résumé

EGEA (Etude épidémiologique de facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme, l'atopie et l'hyperréactivité bronchique), une étude cas-témoins et familiale regroupant 2048 individus, a été initiée afin de rechercher les facteurs environnementaux et génétiques de l'asthme. Les résultats portant sur les aspects phénotypiques et environnementaux de l'asthme sévère et de l'allergie récemment obtenus dans l'étude EGEA sont présentés.

Les résultats étayent le rôle de facteurs hormonaux dans la sévérité de l'asthme et dans certains marqueurs allergiques associés à l'asthme. Un indice de masse corporelle élevé était associé à la sévérité de l'asthme chez les femmes ayant eu des règles précoces et des associations entre des marqueurs d'allergie (éosinophiles, IgE, atopie) et des événements hormonaux dépendants chez les femmes (asthme prémenstruel, ménopause et contraceptifs oraux) ont été trouvées. Chez les asthmatiques, l'exposition professionnelle aux nuisances asthmogènes, le tabagisme actif et passif étaient associés à un score clinique de sévérité plus élevé. L'étude a mis en évidence le rôle protecteur de la vie à la campagne et de l'exposition aux animaux domestiques dans la petite enfance sur des marqueurs d'allergie dans la vie adulte, étayant ainsi l'hypothèse hygiéniste.

De nouvelles hypothèses seront prochainement testées grâce de la seconde phase de l'étude actuellement en cours.

Nombre de mots = 201

Mots clés :

Environnement, asthme, asthme sévère, allergie

Facteurs environnementaux de l'asthme sévère et de l'allergie: résultats
de l'étude EGEA

Environmental factors for asthma severity and allergy: results from the
EGEA study

Abstract

EGEA (Epidemiological Study on the Genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy), a case control and family study including 2048 individuals, was initiated to look for environmental and genetic risk factors for asthma. The synthesis of the results recently obtained on phenotypic and environmental aspects of asthma severity and allergy are presented in this article.

Results support the role of hormonal factors in asthma severity and in various allergic markers of asthma. A greater body mass index was related to a more severe asthma in women with early menarche and associations between markers of allergy (eosinophils, IgE and atopy) and hormonal dependent events in women (premenstrual asthma, menopause and oral contraceptive) have been found. In asthmatics, professional exposure to asthmogens, active and passive smoking were associated with an increased clinical asthma severity score. The study underlines the protective role of country living and pets exposure in early life on allergy markers in adulthood, supporting the hygiene hypothesis.

New hypothesis will be tested in the near future from the second stage of this survey.

Word counts = 175

Key words :

Environnement, asthma, asthma severity, allergy

Introduction

Outre une composante héréditaire de l'asthme incontestable, la nette augmentation de l'incidence de l'asthme et de l'allergie ces 30 dernières années suggère un rôle important des facteurs environnementaux dans cette pathologie. Néanmoins, les facteurs de risque et les facteurs protecteurs de l'asthme et l'allergie restent actuellement mal connus.

L'étude multicentrique française EGEA, Etude épidémiologique de facteurs Génétiques et Environnementaux associés à l'Asthme, l'atopie et l'hyperréactivité bronchique, initiée en 1991, avait pour objectifs généraux : 1) de rechercher les facteurs génétiques de l'asthme et de traits associés à l'asthme (IgE, atopie, hyperréactivité bronchique) ; 2) de rechercher les facteurs environnementaux et les interactions des facteurs génétiques et environnementaux et 3) de clarifier l'hétérogénéité clinique et étiologique de l'asthme. En combinant une étude cas-témoins et familiale, cette étude a permis de recruter au total 2048 individus, adultes et enfants, entre 1991 et 1995.

Avec un recrutement de près de 350 asthmatiques dans des services de pneumologie, cette étude permet d'étudier la sévérité de l'asthme, un phénotype qu'il est difficile d'étudier dans les études en population générale. L'asthme sévère est un enjeu de santé publique compte tenu de sa prévalence non négligeable, de l'ordre de 1 à 3%, et de ses conséquences tant au niveau du patient (qualité de vie altérée, morbidité élevée) qu'au niveau économique. Néanmoins, peu de travaux épidémiologiques ont porté sur l'asthme sévère.

Les premiers résultats scientifiques issus de l'étude EGEA ont fait l'objet d'un premier article de synthèse paru en 2002 [1]. Concernant les facteurs environnementaux, les principaux résultats ont montré le rôle du tabagisme sur les IgE, même chez les asthmatiques, et sur la sévérité de l'asthme. Le rôle néfaste des expositions professionnelles, évaluées par une matrice emploi exposition, a été observé pour l'asthme. Concernant les facteurs génétiques, un criblage du génome

a montré la liaison de certaines régions du génome (1p, 11p, 11q, 12q, 13q, 17q, 19q) avec l'asthme ou ses phénotypes associés et une analyse de ségrégation des IgE a montré l'existence d'un gène majeur dominant et d'une corrélation familiale résiduelle.

L'objet de ce présent article de synthèse est de présenter les résultats concernant les aspects phénotypiques et environnementaux de l'asthme sévère et de l'allergie obtenus depuis 2002 à partir des données de l'étude EGEA.

Méthodes

L'étude EGEA est une étude multicentrique française réalisée dans 5 villes (Paris, Lyon, Marseille, Montpellier et Grenoble). Le protocole de l'étude et les aspects phénotypiques ont précédemment été décrits [2-4]. Au total, 348 familles recensées par un asthmatique et 416 témoins ont été examinés, soit 1854 individus. Au sein des familles d'asthmatiques, 420 parents, 318 germains, 222 enfants et 123 conjoints ont participé à l'étude. En parallèle, 194 individus appartenant à 40 familles recensées par la présence d'au moins 2 germains asthmatiques ont été recrutées pour augmenter le nombre de familles dont 2 germains étaient asthmatiques pour les études génétiques. Ainsi, au total 2048 personnes ont été examinées.

Les proposants asthmatiques ont été recrutés à l'aide d'un auto-questionnaire dans des services hospitaliers de pneumologie ou d'allergologie, s'ils répondaient positivement aux 4 questions suivantes : 1) « Avez-vous déjà eu des crises d'étouffement au repos avec des sifflements dans la poitrine ? » 2) « Avez-vous déjà eu des crises d'asthme ? » 3) « si oui, ce diagnostic a-t-il été confirmé par un médecin ? » 4) « Avez-vous eu une crise dans les 12 derniers mois ? ». Les témoins enfants ont tous été recrutés dans des consultations de chirurgie. Les témoins adultes ont en majorité été recrutés en population générale à partir des listes électorales (Paris, Lyon, Grenoble, Montpellier), mais aussi dans des consultations de chirurgie (Paris, Marseille), et dans un centre de sécurité sociale (Marseille).

L'examen des personnes comprenait un questionnaire détaillé permettant d'évaluer les symptômes respiratoires et allergiques, les antécédents personnels et familiaux de maladies respiratoires et allergiques et les facteurs de l'environnement domestique et professionnel depuis la petite enfance. Une exploration fonctionnelle respiratoire avec une épreuve d'hyperréactivité bronchique à la méthacholine a été réalisée avec une dose cumulative maximale de 4 mg pour ceux dont le VEMS était ≥ 80 % de la valeur prédite selon l'âge, la taille et le sexe. Des tests allergiques cutanés à 11 allergènes (Chat, *Dermatophagoïdes Pteronyssinus*, *Cladosporium herbarum*,

Alternaria tenuis, phléole des prés, *Aspergillus*, *Blattella germanica* (cafard), olivier, bouleau, pariétaire, ambroisie,) avec un contrôle positif (histamine) et négatif, une prise de sang pour une NFS, un dosage des IgE totales et spécifiques (Phadiatop®) ont été réalisés. Une prise de sang a été effectuée pour constituer une sérothèque, une banque d'ADN et de lignées cellulaires.

Résultats et commentaires

Le *tableau 1* montre les différents facteurs environnementaux ou personnels qui ont été étudiés en association avec la sévérité de l'asthme et l'allergie dans l'étude EGEA. Les résultats pour chacun de ces facteurs sont repris plus en détail ci-dessous.

L'asthme sévère

Un des objectifs de l'étude EGEA était de clarifier l'hétérogénéité clinique et phénotypique de l'asthme. L'asthme sévère représente une forme d'hétérogénéité de la maladie. Si des classifications de la sévérité ont été proposées dans un contexte clinique (GINA, NAEPP), il n'existe pas à ce jour de définition standardisée en épidémiologie. Dans ce contexte, un travail a donc porté sur l'analyse des interrelations entre différents items de sévérité, utilisés dans la littérature épidémiologique et clinique, afin de déterminer si la sévérité peut ou non se réduire à un critère synthétique tant chez les adultes que chez les enfants [5]. Les analyses montraient que chez les enfants, le VEMS n'était pas associé au traitement, à l'hospitalisation et à un score clinique, tandis que chez les adultes, le score clinique n'était pas associé à l'hospitalisation, au traitement et au VEMS, ces trois derniers critères étant fortement liés entre eux. De façon cohérente avec des travaux de la littérature [6,7], ces résultats suggèrent qu'il n'existe probablement pas un seul, mais plusieurs phénotypes de l'asthme sévère représentant des dimensions différentes, et pouvant potentiellement présenter des facteurs étiologiques différents. En pratique, la sévérité de l'asthme a été évaluée par 3 mesures distinctes : un score clinique, variant de 0 à 7, basé sur la fréquence des crises d'asthme, les symptômes persistants entre les crises et l'hospitalisation dans l'année, la fonction ventilatoire avec le VEMS, et le traitement pour asthme avec la prise de corticoïdes inhalés dans l'année (oui/non).

Les facteurs étiologiques de la sévérité de la maladie restent actuellement mal connus. Il est possible qu'il existe des facteurs environnementaux et génétiques associés à la fois à la survenue et

à la sévérité de l'asthme et des facteurs de risques spécifiques de la sévérité de l'asthme. Si la **composante héréditaire** dans l'asthme est bien établie, il y a en revanche peu d'études qui ont porté sur les facteurs familiaux et génétiques impliqués dans la sévérité de la maladie. Pour la première fois, une étude de la ressemblance familiale de la sévérité de l'asthme, première étape à la recherche de facteurs génétiques dans une pathologie, a été réalisée à partir des données de l'étude EGEA [8]. Les résultats montraient que la prévalence de l'asthme chez les apparentés du premier degré de cas asthmatiques était indépendant de la sévérité de l'asthme du cas, mais parmi les apparentés qui étaient asthmatiques, il y avait une ressemblance familiale de la sévérité de l'asthme, mesurée par un score clinique et par la fonction ventilatoire (VEMS). Cette étude suggère donc le rôle de facteurs partagés par les apparentés, qu'ils soient environnementaux ou génétiques, dans la sévérité de l'asthme.

S'il est clairement établi que **l'exposition professionnelle** est un facteur de risque de la survenue de l'asthme [9], pour la première fois une étude menée dans EGEA suggère le rôle des expositions professionnelles aux asthmogènes dans la sévérité de la maladie [10]. L'exposition professionnelle à des irritants non asthmogènes et à des nuisances asthmogènes (classée en « asthmogènes en général » et 3 grands groupes : haut poids moléculaire, petit poids moléculaire, environnement mixte) a été estimée par une matrice emploi-exposition développée spécifiquement pour l'asthme [11]. Des associations significatives ont été observées entre l'asthme ayant débuté à l'âge adulte et actuellement sévère (défini par le score clinique ≥ 2) et l'exposition à des nuisances asthmogènes (odds ratio 4.0 [95% CI 2.0-8.1]) ; haut poids moléculaire (3.7 [1.3 - 11.1]) ; petit poids moléculaire (4.4 [1.9 - 10.1]), incluant les produits de nettoyage industriels (7.2 [1.3 - 39.9]) ; et les environnements mixtes (7.5 [2.4-23.5]) (Fig. 1). Les résultats observés étaient similaires quel que soit le critère de sévérité de l'asthme utilisé, y compris en prenant en compte le traitement. Aucune association significative n'a été mise en évidence entre l'exposition aux irritants non asthmogènes et la sévérité de l'asthme, ni entre l'exposition aux asthmogènes et l'asthme ayant débuté dans l'enfance ou l'asthme léger de l'adulte. L'absence d'association avec les irritants non

asthmogènes, la force de l'association avec les nuisances asthmogènes, et la force de l'association avec l'asthme ayant débuté à l'âge adulte suggèrent une association causale néfaste entre l'exposition professionnelle aux asthmogènes et l'asthme sévère.

Le tabagisme actif a été trouvé comme facteur associé à la sévérité de l'asthme chez les adultes asthmatiques de l'étude EGEA, bien que le tabagisme ne semblait pas être un facteur de risque de la maladie dans cette étude [12]. Dans la continuité, nous avons étudié le rôle du **tabagisme passif**, en considérant différentes fenêtres et sources d'exposition, dans l'asthme et la sévérité de l'asthme [13]. De façon cohérente avec les résultats obtenus sur le tabagisme actif, l'exposition au tabagisme passif n'a pas été trouvée comme facteur associé à l'asthme dans cette étude. Mais, chez les asthmatiques, le tabagisme actuel de la mère pour les enfants et le tabagisme du conjoint pour les adultes étaient associés à la sévérité de la maladie. Une étude que nous avons menée en parallèle mettait en évidence une bonne reproductibilité et validité des déclarations concernant l'exposition au tabagisme passif, indépendamment de l'asthme. Ainsi, l'absence d'association entre le tabagisme passif et l'asthme ne semblait pas être liée à un biais différentiel de classement de l'exposition selon l'asthme [14].

Alors que les études à court terme sur la **pollution atmosphérique** ont montré des relations entre les pics de pollution et l'aggravation de l'asthme [15], peu d'études ont porté sur les effets à long terme de la pollution sur la sévérité de l'asthme [16]. La sévérité de l'asthme en fonction de l'exposition au dioxyde d'azote, dioxyde de soufre et ozone des 12 derniers mois (estimée de façon rétrospective à partir des adresses résidentielles des individus) a été étudiée [17]. Les résultats préliminaires chez les cas asthmatiques adultes étayaient l'hypothèse d'un rôle de l'exposition à l'ozone sur la sévérité de l'asthme.

Une analyse menée sur les données de l'étude EGEA étaye l'hypothèse du rôle de **facteurs hormonaux** dans la sévérité de la maladie [18]. Sur le plan international, une augmentation concomitante de l'incidence de l'asthme et de l'obésité a été observée et dans ce contexte, plusieurs études ont mis en évidence une association entre **l'indice de masse corporelle** et l'incidence de

l'asthme chez les femmes, mais pas chez les hommes. Au sein de l'étude EGEA, la sévérité de l'asthme, évaluée par le score clinique, n'était pas associée au genre. Le score clinique de sévérité de l'asthme augmentait avec l'indice de masse corporelle chez les femmes ($p = 0.0001$) mais pas chez les hommes ($p = 0.3$). La relation persistait après ajustement sur des facteurs de confusion comme le tabac, le VEMS, l'hyperréactivité bronchique (HRB) et la dyspnée. L'influence des règles précoces, un marqueur d'imprégnation œstrogénique, a été étudiée afin de déterminer le rôle potentiel de facteurs hormonaux dans cette association. De façon intéressante, l'association était plus forte chez les femmes qui avaient eu des règles précoces, suggérant ainsi le rôle de facteurs hormonaux dans la sévérité de la maladie (p de l'interaction=0.02) (Fig. 2).

Bien que l'allergie soit fortement associée à l'asthme de l'enfant, la question de l'association entre **l'intensité de la sensibilisation allergique** et la sévérité de l'asthme reste ouverte. Une étude a été conduite chez les enfants asthmatiques de l'étude EGEA afin d'examiner les relations entre plusieurs marqueurs de l'allergie (IgE, éosinophiles sanguins, type et degré de sensibilisation allergique) et la sévérité de l'asthme [19]. Le taux des IgE totales était significativement plus élevé chez les enfants traités par corticoïdes inhalés et chez les enfants avec un antécédent d'hospitalisation pour asthme ($p=0.009$ et 0.04 , respectivement). En revanche, les éosinophiles, le type de sensibilisation (allergènes de l'environnement extérieur, intérieur et moisissures) et le degré de sensibilisation (évalué par le nombre de tests cutanés positifs, un indice quantitatif dont une étude biométrique a montré qu'il s'agissait d'un bon indicateur du degré de sensibilisation [20]) n'étaient associés à aucun des critères de sévérité de la maladie. Cette étude n'est pas en faveur d'une aggravation de l'asthme avec un degré de sensibilisation allergique augmentée chez les enfants.

L'allergie

Deux analyses réalisées sur les données de l'étude EGEA étayaient l'hypothèse hygiéniste selon laquelle la diminution des contacts avec les agents infectieux dans l'enfance ralentirait la maturation normale du système immunologique et serait en partie responsable de l'augmentation de l'incidence de l'allergie et de l'asthme ces dernières décennies [21].

Plusieurs études ont préalablement montré que l'environnement de la ferme et un style de vie traditionnel étaient associés à un risque d'allergie diminué chez les enfants mais peu d'études avaient alors été menées chez des adultes [22]. Chez les adultes de l'étude EGEA, la relation de **la vie à la campagne**, en considérant différentes fenêtres d'exposition au cours de la vie, avec l'asthme, l'atopie et les IgE a été étudiée [23]. Les résultats montrent que les taux d'IgE totales et la prévalence des tests cutanés allergiques positifs étaient significativement plus faibles chez ceux qui ont vécu à la campagne, à un moment quelconque de leur vie. Ces associations étaient indépendantes de l'âge, du sexe, du tabagisme ou de l'asthme (*tableau II*). L'étude de l'association avec l'asthme, évaluée chez les parents des proposants asthmatiques, montrait que seuls les pères, mais non les mères des asthmatiques, étaient moins souvent asthmatiques eux-mêmes en relation avec la vie à la campagne. Au total cette étude montre un rôle protecteur de la vie à la campagne sur l'asthme et l'allergie chez les adultes, avec un effet qui ne se limite pas à l'exposition dans l'enfance.

Dans ce même contexte, des travaux de la littérature ont montré qu'une exposition aux **animaux domestiques** dans la petite enfance serait un facteur protecteur vis-à-vis du développement de l'atopie chez les enfants [24]. Mais peu d'études se sont intéressées au rôle de l'exposition aux animaux domestiques dans l'enfance et l'atopie évaluée à l'âge adulte,[25]. L'association entre des marqueurs de l'allergie (IgE, atopie et éosinophiles) chez l'adulte et l'exposition actuelle et/ou au cours de l'enfance aux animaux domestiques a été étudiée de façon rétrospective [26]. Afin de prendre en compte un effet de sélection potentiel dans cette étude rétrospective, les individus qui avaient gardé les animaux domestiques moins de 5 ans et ceux qui

déclaraient avoir des symptômes suite au contact avec un chat ont été exclus de l'analyse. Chez les cas asthmatiques, l'exposition dans l'enfance était significativement associée à une diminution du risque de sensibilisation (Fig. 3). En considérant la période d'exposition par rapport au début de la maladie asthmatique, il a été montré que le rôle protecteur de l'exposition aux animaux domestiques apparaît pour une exposition ayant commencé avant le début de l'asthme (Fig. 3). Les résultats étayaient l'hypothèse selon laquelle une exposition aux animaux familiers au début de la vie, et en particulier avant le début de l'asthme, aurait un effet protecteur vis-à-vis de la sensibilisation allergique dans la vie adulte.

Les asthmatiques inclus dans l'étude EGEA atteints d'un **asthme intrinsèque** (défini par des tests cutanés négatifs aux 11 pneumallergènes testés) montraient une plus forte sensibilité à des stimuli non allergéniques (climatisation, fortes odeurs, fumée de tabac, pollution atmosphérique, aspirine) que les asthmatiques ayant une sensibilisation à des pneumoallergènes [27]. L'association semblait être indépendante de la fonction ventilatoire et de l'hyperréactivité bronchique. Ces résultats suggèrent que chez les patients non allergiques, la sensibilité des récepteurs aux irritants respiratoires pourrait être augmentée. De plus, l'asthme intrinsèque était positivement associé à un âge plus élevé, au sexe féminin, à une polyposse nasosinusienne et à un VEMS<80% et négativement associé aux antécédents de rhume des foins, à l'asthme saisonnier, et à l'ancienneté de l'asthme [28].

Les caractéristiques de l'asthme au cours de la vie sont différentes chez les hommes et chez les femmes, mais les différences étiologiques selon **le genre** sont encore mal comprises [29]. Nous nous sommes intéressés au rôle du genre dans la relation entre des marqueurs d'allergie (éosinophiles, IgE et atopie) et l'asthme, en considérant l'âge de début de l'asthme [30]. L'analyse montrait que l'augmentation du nombre d'éosinophiles avec l'asthme était significativement plus forte chez les femmes dont l'asthme avait commencé dans l'enfance que chez les femmes dont l'asthme avait commencé à l'âge adulte ou chez les hommes en général. Aucune interaction entre le genre et l'asthme n'était observée pour les éosinophiles chez les enfants et pour le taux d'IgE et

l'atopie chez les enfants et les adultes. Ces résultats suggèrent le rôle des éosinophiles dans la persistance de l'asthme chez les femmes.

Chez les femmes, les informations sur les facteurs expliquant l'asthme prémenstruel et le rôle des **événements hormonaux** au cours de la vie sur le phénotype d'asthme sont peu nombreuses. Dans ce contexte, nous avons mené une étude afin d'étudier la relation entre les marqueurs d'allergie (éosinophiles, IgE et atopie) et les événements hormono-dépendants (contraception orale, ménopause, règles précoces, asthme prémenstruel) chez les femmes asthmatiques et non asthmatiques [30]. Chez les femmes asthmatiques, l'éosinophilie était significativement associée à l'asthme prémenstruel indépendamment de l'âge, du tabagisme et de la sévérité de l'asthme (éosinophiles/mm³ 330 vs 194; p=0.01) (*tableau III*). Chez les femmes non asthmatiques, le taux d'IgE et le nombre de tests cutanés positifs étaient significativement diminués avec la ménopause, et le taux d'IgE était augmenté avec l'utilisation de contraceptifs oraux (*tableau III*). Les résultats suggèrent un rôle des événements hormono-dépendants dans les traits associés à l'asthme.

Un effet du genre a aussi été observé dans la déclaration des facteurs déclenchants des symptômes chez les témoins non asthmatiques adultes. En effet, les femmes ont plus souvent déclaré avoir des symptômes respiratoires déclenchés par l'exposition à la fumée de cigarette ou suite à un exercice physique, et des symptômes du nez (nez qui coule, éternuements) suite à l'exposition à la fumée de tabac, à l'exercice, aux animaux domestiques que les hommes [31]. D'autre part, une étude sur la prévalence de la toux mettait en évidence que la toux nocturne était associée au genre féminin chez les asthmatiques et la toux productive était associée au genre masculin chez les non asthmatiques [32].

Conclusion

Les résultats récents de l'étude EGEA ont permis d'apporter des éléments nouveaux, tant au niveau de la clarification de l'hétérogénéité clinique de la maladie (selon l'atopie, et la sévérité de la maladie) qu'au niveau des facteurs personnels et environnementaux associés à l'asthme sévère et à l'allergie. Pour la première fois la sévérité de l'asthme a été trouvée associée à l'exposition professionnelle aux nuisances asthmogènes, et le rôle de facteurs hormonaux est suggéré dans la sévérité de l'asthme et dans les marqueurs d'allergie associés à l'asthme. D'autre part, la mise en évidence du rôle protecteur de la vie à la campagne et de l'exposition aux animaux domestiques dans la petite enfance sur des marqueurs d'allergie chez les adultes a permis d'apporter des éléments supplémentaires permettant d'étayer l'hypothèse hygiéniste.

Un large programme de génotypage est actuellement en cours dans le cadre de l'étude EGEA. La prochaine étape des analyses cherchera à tester des interactions candidates entre des facteurs environnementaux et génétiques dans l'asthme, la sévérité de l'asthme et l'allergie, c'est-à-dire à tester si des polymorphismes génétiques modulent la relation entre des facteurs environnementaux et les phénotypes. Ce type d'approche peut permettre d'apporter des éléments importants quant à la clarification de l'étiologie de la maladie.

La population de l'étude EGEA participe actuellement à une seconde phase de suivi de l'étude, en moyenne 12 ans après leur première participation. La phase de recueil des données n'est pas terminée, mais d'ores et déjà, avec un taux de réponse à un autoquestionnaire de 87% et un taux de participation à l'examen de 61% début avril 2006, nous pouvons annoncer un bon taux de suivi de la population initiale. Le protocole de cette seconde enquête est constitué d'un questionnaire similaire à celui de la première enquête, mais complété sur certains aspects (traitements, qualité de vie, questionnaire détaillé sur les fréquences alimentaires, l'environnement professionnel, l'histoire résidentielle...). Les données de la seconde enquête permettront alors de mieux caractériser les phénotypes grâce à la répétition des mesures, d'évaluer de façon plus précise certains facteurs

environnementaux, tels que l'exposition au bétail et l'exposition professionnelle et de tester de nouvelles hypothèses dans l'asthme comme celles concernant le rôle de facteurs nutritionnels et de l'activité physique. Enfin, une riche collection biologique, de par sa diversité, sa taille et sa qualité a été recueillie, permettant ainsi d'initier de nouveaux projets dans le domaine de la biologie.

Groupe coopératif EGEA

Coordination : F Kauffmann; F Demenais (génétiq  ); I Pin (clinique).

Epidémiologie respiratoire : Inserm U 578, Grenoble : V Siroux ; Inserm U 700, Paris M Koroba  ff (Egea1), F Neukirch (Egea1); Inserm U 707, Paris : I Annesi-Maesano ; Inserm U 780, Villejuif : F Kauffmann, N Le Moual, R Nadif, MP Oryszczyn.

Génétique : Inserm U 393, Paris : J Feingold ; Inserm U 535, Villejuif : MH Dizier ; Inserm U 794, Evry : E Bouzigon , F Demenais ; CNG, Evry : I Gut , M Lathrop.

Centres cliniques : Grenoble : I Pin, C Pison; Lyon : D Ecochard (Egea1), F Gormand, Y Pacheco ; Marseille : D Charpin (Egea1), D Vervloet ; Montpellier : J Bousquet ; Paris Cochin : A Lockhart (Egea1), R Matran (maintenant à Lille) ; Paris Necker : E Paty, P Scheinmann ; Paris-Trousseau : A Grimfeld, J Just.

Management des données et de la qualité : Inserm ex-U155 (Egea1) : J Hochez ; Inserm U 780, Villejuif : N Le Moual, C Ravault ; Inserm U 794 : N Chateigner ; Grenoble : J Ferran

Remerciements

Les auteurs sont spécialement reconnaissants aux différentes personnes et à leurs familles qui ont participé sans qui cette étude n'aurait jamais pu être réalisée.

Références

1. Kauffmann F, Dizier M H, Oryszczyn M P, Le Moual N, Siroux V, Kennedy D, Annesi-Maesano I, Bousquet J, Charpin D, Feingold J, Gormand F, Grimfeld A, Hochez J, Lathrop M, Matran R, Neukirch C, Paty E, Pin I, Demenais F. Etude épidémiologique sur les facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie (EGEA) - Premiers résultats d'une étude multidisciplinaire. *Rev Mal Respir* 2002 ; 19 : 63-72.
2. Kauffmann F, Dizier M H, Annesi-Maesano I, Bousquet J, Charpin D, Demenais F, Ecochard D, Feingold J, Gormand F, Grimfeld A, Lathrop M, Matran R, Neukirch F, Paty E, Pison C, Scheinmann P, Vervloet D, Lockhart A. Etude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie (EGEA) - Protocole et biais de sélection potentiels. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2001 ; 49 : 343-356.
3. Kauffmann F, Dizier M H, Pin I, Paty E, Gormand F, Vervloet D, Bousquet J, Neukirch F, Annesi I, Oryszczyn M P, Lathrop M, Demenais F, Lockhart A, Feingold J. Epidemiological study of the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness, and atopy: phenotype issues. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : S123-S129.
4. Kauffmann F, Dizier M H, Annesi-Maesano I, Bousquet J, Charpin D, Demenais F, Ecochard D, Feingold J, Gormand F, Grimfeld A, Lathrop M, Matran R, Neukirch F, Paty E, Pin I, Pison C, Scheinmann P, Vervloet D, Lockhart A. EGEA (Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy)--descriptive characteristics. *Clin Exp Allergy* 1999 ; 29 Suppl 4 : 17-21.
5. Siroux V, Kauffmann F, Pison C, Pin I. Caractère multidimensionnel de la sévérité de l'asthme dans l'enquête EGEA. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 917-924.

6. Bailey W C, Higgins D M, Richards B M, Richards J M, Jr. Asthma severity: a factor analytic investigation. *Am J Med* 1992 ; 93 : 263-269.
7. Teeter J G, Bleecker E R. Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics. *Chest* 1998 ; 113 : 272-277.
8. Pin I, Siroux V, Cans C, Kauffmann F, Maccario J, Pison C, Dizier M H. Familial Resemblance of Asthma Severity in the EGEA Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 185-189.
9. Venables K M, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Lancet* 1997 ; 349 : 1465-1469.
10. Le Moual N, Siroux V, Pin I, Kauffmann F, Kennedy S M. Asthma severity and exposure to occupational asthmogens. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 172 : 440-445.
11. Kennedy S M, Le Moual N, Choudat D, Kauffmann F. Development of an asthma specific job exposure matrix and its application in the epidemiological study of genetics and environment in asthma (EGEA). *Occup Environ Med* 2000 ; 57 : 635-641.
12. Siroux V, Pin I, Oryszczyn M P, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. *Eur Respir J* 2000 ; 15 : 470-477.
13. Siroux V, Pin I, Oryszczyn M P, Paty E, Kauffmann F. Passive smoking, asthma and asthma severity in the EGEA Study. *Eur Respir J* 2001 ; 18(suppl 33) : 373s.
14. Siroux V, Guilbert P, Le Moual N, Oryszczyn M P, Kauffmann F. Influence of asthma on the validity of reported lifelong environmental tobacco smoke in the EGEA study. *Eur J Epidemiol* 2004 ; 19 : 841-849.

15. Sunyer J, Spix C, Quenel P, Ponce-de-Leon A, Ponka A, Barumandzadeh T, Touloumi G, Bacharova L, Wojtyniak B, Vonk J, Bisanti L, Schwartz J, Katsouyanni K. Urban air pollution and emergency admissions for asthma in four European cities: the APHEA Project. *Thorax* 1997 ; 52 : 760-765.
16. Jammes Y, Delpierre S, Delvolgo M J, Humbert-Tena C, Burnet H. Long-term exposure of adults to outdoor air pollution is associated with increased airway obstruction and higher prevalence of bronchial hyperresponsiveness. *Arch Environ Health* 1998 ; 53 : 372-377.
17. Rage E, Siroux V, Pin I, Kauffmann F. Sévérité de l'asthme et pollution atmosphérique dans l'étude EGEA. *Rev Mal Respir* 2005 ; 22 : 1s114.
18. Varraso R, Siroux V, Maccario J, Pin I, Kauffmann F. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 171 : 334-339.
19. Siroux V, Oryszczyn M P, Paty E, Kauffmann F, Pison C, Vervloet D, Pin I. Relationships of allergic sensitization, total immunoglobulin E and blood eosinophils to asthma severity in children of the EGEA Study. *Clin Exp Allergy* 2003 ; 33 : 746-751.
20. Maccario J, Oryszczyn M P, Charpin D, Kauffmann F. Methodologic aspects of the quantification of skin prick test responses: the EGEA study. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 111 : 750-756.
21. Strachan D P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989 ; 299 : 1259-1260.
22. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser F H, Varonier H S, Vuille J C, Wuthrich B. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood

- Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. *Clin Exp Allergy* 1999 ; 29 : 28-34.
23. Kauffmann F, Oryszczyn M P, Maccario J. The protective role of country living on skin prick tests, immunoglobulin E and asthma in adults from the Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyper-responsiveness and atopy. *Clin Exp Allergy* 2002 ; 32 : 379-386.
24. Perzanowski M S, Ronmark E, Platts-Mills T A, Lundback B. Effect of cat and dog ownership on sensitization and development of asthma among preteenage children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166 : 696-702.
25. Roost H P, Kunzli N, Schindler C, Jarvis D, Chinn S, Perruchoud A P, Ackermann-Liebrich U, Burney P, Wuthrich B. Role of current and childhood exposure to cat and atopic sensitization. European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 : 941-947.
26. Oryszczyn M P, Annesi-Maesano I, Charpin D, Kauffmann F. Allergy markers in adults in relation to the timing of pet exposure: the EGEA study. *Allergy* 2003 ; 58 : 1136-1143.
27. Charpin D, Ramadour M, Lanteaume A, Vervloet D. Triggers in intrinsic asthma in the EGEA study. *J Asthma* 2003 ; 40 : 87-91.
28. Romanet-Manent S, Charpin D, Magnan A, Lanteaume A, Vervloet D, and the EGEA study group. Allergic vs nonallergic asthma: what makes the difference? *Allergy* 2002 ; 57 : 607-613.
29. Becklake M R, Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax* 1999 ; 54 : 1119-1138.

30. Siroux V, Curt F, Oryszczyn M P, Maccario J, Kauffmann F. Role of gender and hormone-related events on IgE, atopy, and eosinophils in the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 114 : 491-498.
31. Varraso R, Oryszczyn M P, Kauffmann F. Sex differences in respiratory symptoms. *Eur Respir J* 2003 ; 22 : 716.
32. Vuillard C, Siroux V, Le Moual N, Oryszczyn M P, Varraso R, Pin I, Kauffmann F. Différences de déterminants de la toux selon le genre dans l'étude EGEA. *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 : 1s8.
33. Oryszczyn M P, Annesi-Maesano I, Charpin D, Paty E, Maccario J, Kauffmann F. Relationships of active and passive smoking to total IgE in adults of the Epidemiological Study of the Genetics and Environment of Asthma, Bronchial Hyperresponsiveness, and Atopy (EGEA). *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 1241-1246.
34. Siroux V, Oryszczyn M P, Pin I, Kauffmann F. Relationship of pet exposure and asthma severity in adults. The EGEA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : A679.

Tableau I.
Facteurs environnementaux et personnels étudiés en association avec l'asthme et l'allergie dans l'étude EGEA

Facteurs étudiés	Sévérité de l'asthme référence	Allergie référence
Facteurs environnementaux		
Tabagisme actif	Siroux V et al, <i>Eur Respir J</i> 2000 [12]	Oryszczyn MP et al, <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2000 [33]
Tabagisme passif	Siroux V et al, <i>Eur Respir J</i> 2001 (suppl) [13]	Oryszczyn MP et al, <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2000 [33]
Exposition professionnelle	Le Moual N et al, <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2005 [10]	
Pollution astmosphérique	Rage E et al, <i>Rev Mal Respir</i> 2005 [17]	
Vie à la campagne		Kauffmann F et al, <i>Clin Exp All</i> 2002
Animaux domestiques	Siroux V et al, <i>Am J Respir Crit Care Med</i> (suppl) 2002 [34]	Oryszczyn MP et al, <i>Allergy</i> 2003 [26]
Facteurs personnels		
Genre		Siroux V et al, <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2004 [30]
Evénements hormonaux	Varraso R et al, <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2005 [18]	Siroux V et al, <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2004 [30]
Obésité/Indice de masse corporelle	Varraso R et al, <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2005 [18]	
Sensibilisation allergique	Siroux V et al, <i>Clin Exp All</i> 2003 [19]	

Tableau II.

Relation entre la vie à la campagne et l'atopie et le taux d'IgE totales.

Fenêtres d'exposition	n	Atopie*	IgE, IU/ml**
		OR [95% CI]	GM
- Vie			
Non	365		88.0
Oui	440	0.72 [0.53-0.98]	61.0, p=0.004
- Age de début avant 1 an			
Non	559		77.4
Oui	230	0.88 [0.62-1.24]	65.0, p=0.14
- Age de début avant 16 ans			
Non	432		81.4
Oui	357	0.74 [0.54-1.01]	65.0, p=0.04
- Durée > 10 ans			
Non	526		83.4
Oui	263	0.85 [0.61-1.18]	57.4, p=0.001
- Actuellement			
Non	701		75.3
Oui	88	1.26 [0.75-2.11]	62.3, p=0.28

D'après Kauffmann F. et al [23]

* Résultats issus d'une régression logistique avec comme variable dépendante l'atopie et comme variables indépendantes la vie à la campagne, l'âge, le sexe et le statut de l'individu dans l'étude (cas, témoin, parent asthmatique, parent non asthmatique).

** Résultats issus d'une régression linéaire avec pour variable dépendante le log10IgE ajusté *a priori* sur l'âge, le sexe et le tabac, et pour variables indépendantes la vie à la campagne et le statut de l'individu dans l'étude (cas, témoin, parent asthmatique, parent non asthmatique).

Tableau III.**Association de facteurs hormono-dépendants avec les éosinophiles, l'atopie et les IgE**

		Analyse multivariée†		
	n	Eosinophiles nb/mm ³ , GM	IgE IU/ml, GM	Nombre de tests cutanés positifs, m
Chez les non asthmatiques				
Contraception orale				
Non	175	117	32	0.70
Oui	77	120	51	1.04
p		0.85	0.04	0.10
Ménopause				
Non	252	116	35	0.82
Oui	43	109	16	0.09
p		0.74	0.03	0.009
Règles précoces (<12 ans)				
Non	289	117	35	0.73
Oui	58	113	31	0.67
p		0.78	0.53	0.77
Chez les asthmatiques				
Contraception orale				
Non	86	211	119	1.58
Oui	33	218	134	1.65
p		0.84	0.72	0.85
Ménopause				
Non	120	214	115	1.49
Oui	15	210	65	1.06
p		0.95	0.28	0.44
Règles précoces (<12 ans)				
Non	124	231	113	1.78
Oui	36	180	95	0.94
p		0.10	0.53	0.009
Asthme prémenstruel :				
Non	86	194	128	1.65
Oui	16	330	154	1.86
p		0.01	0.68	0.65

D'après Siroux V. et al [30]

Les résultats sont ajustés sur l'âge et le tabac (non fumeurs, ex-fumeurs, fumeurs) chez les non asthmatiques et sur l'âge, le tabac et le traitement par corticoïdes inhalés dans les 12 derniers mois (oui, non) chez les asthmatiques.

Fig. 1. Relation entre l'exposition professionnelle à des asthmogènes et l'asthme selon le degré de sévérité de la maladie

D'après Le Moual N. et al [10]

Fig. 2. Relation entre le score clinique de sévérité et les quintiles de l'indice de masse corporelle (spécifiques selon le sexe) parmi les hommes asthmatiques puis les femmes asthmatiques selon l'âge aux premières règles (≤ 11 ans vs. >11 ans)

D'après Varraso R. et al [18]

Fig. 3. Relation entre l'exposition aux animaux domestiques et l'atopie chez les cas asthmatiques adultes. Etude selon l'âge de début de l'exposition et selon que l'exposition a commencé avant ou après le début de l'asthme.

D'après Oryszczyn M.P. et al. [26]

OR ajustés sur âge et sexe





